

УДК 612.115.3+577.161:577.164

*А.В. Самойлов, В.Г. Соловьев, Р.Р. Галимов,
С.П. Калашникова, Л.Г. Никонова*

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ ЗВЕНЬЯ АКТИВИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,
г. Ханты-Мансийск, Российская Федерация

*A.V. Samoylov. V.G. Solovyev. R.R. Galimov.
S.P. Kalashnikova. L.G. Nikonova*

EFFECT OF VITAMIN-ANTIOXIDANT COMPLEXES ON DIFFERENT COMPONENTS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

Резюме. Введение. Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови (НВСК) при его запредельной активации и невозможности коррекции переходит в состояние диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Среди многообразия неспецифических средств для снижения последствий гемокоагуляционного стресса используют витамины-антиоксиданты. **Цель исследования.** Изучить влияние комплекса витаминов (КВ) на состояние гемостаза в условиях его активации. **Материалы и методы.** Исследование проведено на нелинейных белых крысах, число особей в группах сравнения составляло 12. Активацию гемостаза вызывали холодным стрессом. С целью коррекции последствий стресса группа животных получала КВ в течение 21 дня. Для оценки тромбоцитарного звена определялось количество тромбоцитов, их коагуляционная активность. Плазменное звено оценивалось по тестам активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), активности антитромбина-III (АТ-III), содержанию фибрин-мономерных комплексов (РМФК) и фибриногена. **Результаты.** На фоне дополнительного введения комплекса витаминов не наблюдалось потребления тромбоцитов, увеличивалась их общая коагуляционная активность. Гиперкоагулемические сдвиги, вызываемые стресс-воздействием, были выражены в меньшей степени, что сопровождалось отсутствием потребления АТ-III. **Заключение.** Дополнительное введение КВ в течение трех недель ограничивает последствия эндогенной тромбинемии, спровоцированной однократным холодным воздействием.

Ключевые слова: стресс, тромбинемия, ускорение непрерывно протекающего внутрисосудистого свертывания, витамины, тромбоциты, плазмокоагуляция

Abstract. Introduction. Excessive activation of continuous intravascular coagulation (CIC) and impossibility to correct this condition may lead to disseminated intravascular coagulation (DIC). Vitamin-antioxidant complexes are recommended among other nonspecific drugs to reduce the effect of hemocoagulation stress. **Objective.** To study the effect of a vitamin complex (VC) on hemostasis under the conditions of its activation. **Materials and methods.** The study was performed using random-bred albino rats. The number of animals in each comparison group was 12. Hemostasis was activated by cold stress. In order to correct the stress effect, one group of animals received VC during 21 days. To assess the platelet component of the hemostatic system, the platelet count was calculated and the coagulant activity released by the platelets was determined. The plasma component of hemostasis was evaluated by the following tests: activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), antithrombin III activity (AT-III), content of soluble fibrin monomer complexes (SFMC) and plasma fibrinogen concentration. **Results.** After addition of a vitamin complex, platelet consumption decreased to zero, and total platelet coagulant activity increased. Changes in hypercoagulable states caused by stress effects were less pronounced, the consumption of AT-III was not observed. **Conclusion.** Additional administration of VC for three weeks decreased the effect of endogenous thrombinemia, which was triggered by a single cold exposure.

Keywords: stress, thrombinemia, acceleration of continuous intravascular coagulation, vitamins, platelets, plasmocoagulation

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Самойлов Антон Викторович
acid2001@rambler.ru

Contact details of the corresponding author:

Anton V. Samoylov
acid2001@rambler.ru

Дата поступления 09.10.2018

Received 09.10.2018

Образец цитирования:

Самойлов А.В., Соловьев В.Г., Галимов Р.Р., Калашникова С.П., Никонова Л.Г. Влияние комплекса витаминов-антиоксидантов на различные звенья активированной системы гемостаза. Вестник уральской медицинской академической науки, 2018. – Том 15. – № 6. – С. 808–813. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-808-813.

For citation:

Samoylov A.V., Solovyev V.G., Galimov R.R., Kalashnikova S.P., Nikonova L.G. Effect of vitamin-antioxidant complexes on different components of the hemostatic system. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 6, pp. 808–813. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-6-808-813 (In Russ).

Актуальность

В настоящее время известно большое количество патологических состояний, связанных с функциональными нарушениями системы гемостаза и сопровождающихся снижением или повышением физиологического уровня про- и антикоагулянтных компонентов. Последствиями таких нарушений являются тромбогеморрагические осложнения. Как известно, влияние на организм возмущающего фактора приводят к развитию ответной реакции, до определенного момента способной компенсировать отрицательное воздействие. Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови при его запредельной активации и невозможности коррекции переходит в состояние диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Среди многообразия неспецифических средств для снижения последствий гемокоагуляционного стресса используют, в том числе, витамины-антиоксиданты [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Известно, что их предварительное введение животным в дозах, эквивалентных лечебным, повышает способность адекватно реагировать на воздействия, ускоряющие тромбообразование. Выяснилось, что эффекты введения суммируются $A+E, E+B_{12}, E+A+C = E+A+P > A+C+P$, исключая сочетания с витамином С в дозах, проявляющих прооксидантные свойства [7, 8, 9]. Экспериментально показано, что А-, Е-авитаминозное питание, особенно рацион, не содержащий обоих витаминов, усиливает сдвиги липидпероксидации и гемостатические сдвиги гиперкоагуляционного характера, обосновывая целесообразность применения витаминов А и Е для ограничения склонности к тромбофилии при патологиях с гиперкоагуляцией [10]. Избыток в рационе кобаламина в количестве, эквивалентном лечебным дозам, замедляет ЛПО, уменьшает интенсивность НВСК, ускоряет ф. ХПа-зависимый фибринолиз и увеличивает толерантность к тромбину

(ТкТР). Отсутствие кобаламина в рационе влияет на ТкТР в равной степени, как и отсутствие в рационе витаминов А, Е, В₅ и С, а по степени влияния их избытка на ТкТР витамины располагаются так: $A > E > B_{12} > C > B_5$ [11]. Витамин В₁₂ помимо этого участвует в обмене метионина, при его недостатке, а также недостатке витаминов В₆ и В₉, происходит накопление гомоцистеина (ГЦ) – продукта метаболизма метионина. Известно, что повышенный уровень ГЦ оказывает тромбогенное действие и является фактором риска развития тромбофилии [12, 13, 14, 15]. Уровень ГЦ является важнейшей детерминантой в развитии венозных тромбоэмболических осложнений и дисфункции эндотелия при различных патологических состояниях. Как уже сказано, в реакциях биотрансформации ГЦ принимают участие три витамина группы В — В₆, В₉ и В₁₂. Данный факт делает нецелесообразным для борьбы с гипергомоцистеинемией применение только фолиевой кислоты, что нередко встречается в практике. Более того, изолированная «нагрузка» организма фолиевой кислотой сопровождается истощением содержания витаминов В₉ и В₁₂ вплоть до развития клинических проявлений этих авитаминозов, что обуславливает необходимость одновременного применения комплекса витаминов В₆, В₉ и В₁₂ для снижения концентрации ГЦ в плазме крови [16]. Витамин Р оказывает антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, сравнимое с другими природными антиоксидантами, при состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом, обладает не только антирадикальными свойствами, но и стимулирует активность ферментов антиоксидантной защиты [17, 18]. Доказано, что большие дозы рутина не оказывают прооксидантного и токсического действия при состояниях, связанных с развитием окислительного стресса [19], антиоксидантное и противовоспалительное действие рутина связано со

способностью индукции гемоксигеназы-1 [20]. В связи с вышеизложенным возникает необходимость изучения влияния совокупности перечисленных витаминов на систему гемостаза при его активации.

Цель исследования — изучить влияние комплекса витаминов А, Е, В₆, В₉, В₁₂ и витаминоида Р на состояние гемостаза в условиях активации тромбиногенеза.

Материал и методы исследования

В эксперименте использовались нелинейные белые крысы-самцы 4 месячного возраста, весом 350–400 г. Число особей в группах сравнения составляло 12.

Животные содержались на сбалансированном рационе, с содержанием белков, липидов, углеводов, витаминов и микроэлементов в количествах суточной потребности. Крысам опытной группы в течение 21 дня до воздействия дополнительно вводили витамин А (ретинола ацетат — 0,18 мг/100 г массы животного), витамин Е (альфа-токоферола ацетат — 0,6 мг), витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид — 0,4 мг), витамин В₉ (фолиевая кислота — 0,25 мг), витамин В₁₂ (цианокобаламин — 0,9 мкг), витаминоид Р (рутин — 80 мг). Дозы изучаемых субстанций для животных были адекватны рекомендуемым лечебным дозам для человека, не вызывающим токсических эффектов. Контрольная группа препараты дополнительно не получала.

Активацию свертывания крови моделировали путем холодового стресса: животных погружали на 10 минут в емкости с водой (температура +5°C), затем на 15 минут помещали в воздушную среду при температуре –15°C. Особи интактной группы стрессу не подвергались. Забор крови осуществляли непосредственно после стрессового воздействия и через 30 минут.

При проведении эксперимента авторы руководствовались «Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

Болезненные манипуляции производили, подвергая животных наркозу этоксиэтаном. Пробы крови брали в шприц из обнаженной овальным разрезом яремной вены. Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Отбор проб, их последующая обработка, в том числе получение бедной тромбоцитами плазмы, соответствовали требованиям, принятым для коагулологических исследований.

Оценка плазменного гемостаза (АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ — протромбиновое время; ТВ — тромбиновое время; АТ-III — антитромбин-III; ФГ — содержание фибриногена; РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы) осуществлялась согласно инструкциям к наборам фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул) на коагулографе «ACL-200» (США). Определе-

ние количества тромбоцитов (PLT) проводили на гематологическом анализаторе «Dixion Гемалайт 1260» (Россия). Активированное время рекальцификации богатой тромбоцитами плазмы (АВР(рgr)) и активированное время рекальцификации бедной тромбоцитами плазмы (АВР(рpp)) определяли с использованием набора реактивов «Технология-стандарт» (г. Барнаул) ручным методом. Общую коагуляционную активность тромбоцитов — ОКАТ определяли в процентах как разницу АВР рpp от АВР рgr, деленную на АВР рpp, умноженную на сто процентов ((АВР рpp — АВР рgr/АВР рpp) x 100%).

Результаты исследований анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений. Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). Различия считали достоверными при значениях p < 0,05.

Обсуждение результатов

У животных контрольной группы гипотермическое воздействие вызывало достоверное укорочение АЧТВ (на 46,7%), которое сохранялось к тридцатой минуте опыта. Заметно уменьшилось и тромбиновое время (на 29%), что свидетельствовало о наличии гиперкоагуляционных изменений. Вместе с тем наблюдалось удлинение ПТВ, что, видимо, свидетельствовало об ускоренном потреблении факторов внешнего пути запуска плазмокоагуляции. Подобное рассогласование динамики показателей свидетельствует о существенной активации НВСК. Постепенно, к 30-й минуте, хотя и незначительно, но достоверно снижалась активность АТ-III. Фактом, подтверждающим интенсивность тромбинемии, явилось уменьшение содержания фибриногена (после стресса — на 52%, к 30 минуте — на 58%, табл. 1). Содержание тромбоцитов и их коагуляционная активность в ходе эксперимента не претерпевали достоверных отличий. Учитывая достаточный прирост содержания РФМК, можно говорить о наличии запредельной активации тромбиногенеза.

На фоне дополнительного введения КВ, реакция на стрессорное воздействие была несколько отличной. Не наблюдалось потребления тромбоцитов (наоборот, их содержание возрастало после стресса на 21%, к 30 минуте — на 19%). Одновременно, сразу после воздействия, увеличивалась и их общая коагуляционная активность по сравнению с группой, не получавшей КВ. Более адекватно отреагировала и система плазмокоагуляции. Гиперкоагулемические сдвиги были выражены в меньшей степени по тестам АЧТВ (после стресса), ТВ (после стресса и 30 минут). Одновременно не наблюдалось потребление АТ-III. Таким образом, предварительное введение витаминов повышает готовность различных звеньев гемостаза адекватно реагировать на стресс-воздействие, вызываемое комбинированной экзогенной гипотермией.

Таблица 1
Динамика лабораторных показателей
Table 1
Dynamics of laboratory indicators

Показатели/ Indicators	Интактная группа/ Intact group	Контрольная группа/ Control group		Группа с введением Комплекса Витаминов (КВ)/ Group with Vitamin Complex (VC)	
		После стресса/ After stress	Через 30 минут/ 30 minutes later	После стресса/ After stress	Через 30 минут/ 30 minutes later
Тр/PLT, 1×10^9 /л	315±7	301±27 P=0,34	286±50 P=0,31	381±27 P=0,02**	374±13 P=0,04**
АЧТВ/АРТТ, сек	27,0±0,5	14,4±0,8 P=0,002*	18,7±1,3 P=0,002*	19,8±0,8 P=0,02**	17,8±0,2 P=0,24
ПТВ/РТТ, сек	8,0±0,6	15,3±0,4 P=0,007*	17,5±2 P=0,001*	20,5±1,9 P=0,18	20,4±1,9 P=0,17
ТВ/ТТ, сек	45,0±5,0	31,8±2,3 P=0,04*	40,1±2,6 P=0,16	36,3±3,6 P=0,2	45,5±2,7 P=0,9
РФМК/RFMC, мг%	5,9±0,2	9,1±0,6 P=0,01*	19,0±0,7 P=0,001*	14,7±0,5 P=0,045**	20,7±0,9 P=0,08
АТ-III, %	96,0±1,7	93,7±2,6 P=0,3	91,3±1,7 P=0,045*	98,9±1 P=0,06	97,7±1,6 P=0,008**
ABP (ppp)/ ATR(ppp), сек	43,8±4,6	52±3,7 P=0,09	49,1±2,7 P=0,3	66,3±4,8 P=0,03**	58±5,3 P=0,05
ABP (prp)/ATR(prp), сек	38,3±3,6	39,5±3,2 P=0,4	40,8±2,3 P=0,5	48,9±3,3 P=0,04**	43,3±2,9 P=0,13
ФГ/FG, г/л	7,1±1,6	3,4±0,6 P=0,04*	3,0±0,3 P=0,01*	3,1±0,14 P=0,24	4,1±0,6 P=0,06
ОКАТ/ТСАР, %	42,9±4,7	51,2±3,7 P=0,09	48,3±2,7 P=0,3	65,5±4,8 P=0,03**	57,2±5,3 P=0,05

Примечания. * — показаны достоверные отличия по сравнению с интактным контролем, ** — по сравнению с показателями соответствующих временных точек в контрольной группе.

Notes. * — statistically significant differences with the intact group; ** — statistically significant differences compared with the control group indicators measured at the corresponding time points.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что дополнительное предварительное введение животным в течение трех недель комплекса витаминов — витамина А (ретинола ацетат — 0,18 мг/100 г массы животного), витамина Е (альфа-токоферола ацетат

— 0,6 мг), витамина В₆ (пиридоксина гидрохлорид — 0,4 мг), витамина В₉ (фолиевая кислота — 0,25 мг), витамина В₁₂ (цианокобаламин — 0,9 мкг), витаминора Р (рутин — 80 мг) — ограничивает последствия эндогенной тромбинемии, спровоцированной однократным холодным воздействием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бышевский А.Ш. Витамины и гемокоагуляция / Бышевский А.Ш. — Свердловск: Средне-Уральское книжное издательство, 1978. — 126 с.
2. Плотников М.Б. Влияние композиции дигидрокверцетина и липоевой кислоты на показатели гемостаза в условиях модели хронической венозной недостаточности нижних конечностей крыс / Плотников М.Б., Иванов И.С., Сидехменова А.В. // Сибирский медицинский журнал. 2012. — Том 27. — № 1. — С. 122-124.
3. Плотников М.Б. Клиническая эффективность нового гемореологического препарата асковертин у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Плотников М.Б., Плотников Д.М. и др. // Журнал неврологии и психиатрии. 2004. — № 12. — С. 33-37.
4. Плотников М.Б. Гемореологические и кардиопротекторные эффекты асковертина у больных с ишеми-

REFERENCES

1. Byshekiy, A. Sh. Vitamins and hemocoagulation. Sverdlovsk: Sredne-Uralskoe knizhnoe izdatelstvo, 1978. p. 126 (In Russ).
2. Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Sidekhenova A.V. The influence of dihydroquercetin and lipoic acid composition on the hemostasis in conditions of a model of lower limb chronic venous insufficiency in rats. Sibirskiy medicinskiy zhurnal. 2012. Vol. 27. No. 1. pp. 122-124. (In Russ).
3. Plotnikov M.B., Plotnikov D.M., et.al. Clinical efficacy of the new hemorheological drug 'ascovertin' in patients with dyscirculatory encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2004. No. 12. pp. 33-37. (In Russ).
4. Plotnikov M.B., Pavlyukova E.N., et.al. Hemorheological and cardioprotective effects of ascovertin in patients with ischaemic heart disease.

ческой болезнью сердца / Плотников, М.Б., Павлюкова Е.Н. и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2005. – № 2. – С. 34-41.

5. Ральченко И.В. Липидпероксидация и гемостаз / Ральченко И.В., Рудзевич Е.Л., Рудзевич А.Ю. и др. // Гемостаз и перекисное окисление липидов в некоторых экспериментальных и клинических ситуациях. Тюмень 2012. – С. 138–144.

6. The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Gerald F. Combs, Jr., James P. McClung., Academic Press. 2016. P. 628

7. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. – С. 136-138.

8. Шаповалова Е.М. Витамины А, Е, С, В5 и В12, гемостаз и перекисное окисление липидов / Шаповалова Е.М., Васильев Л.А., Кондаков В.В. и др. // Влияние важнейших витаминов-антиоксидантов на непрерывное внутрисосудистое свёртывание и толерантность к тромбину - М: Медицинская книга. 2009. – С. 12–47.

9. In Reply to Vitamins E and C May Differ in Their Effect on Contrast-Induced Acute Kidney Injury. Xiaole Su, MD, Lijun Liu, MD., Am. J. Kidney Dis., 2017., Vol. 69(5). pp. 705-711.

10. Васильев Л.А. Витамины А, Е, С, В5 и В12, гемостаз и перекисное окисление липидов / Васильев Л.А., Галushko М.Г., Щепетева О.К. и др. // Влияние важнейших витаминов-антиоксидантов на непрерывное внутрисосудистое свёртывание и толерантность к тромбину. – М: Медицинская книга, 2009. – С. 8-12.

11. Бышевский А.Ш. Витамин В12 и гемостаз / Бышевский А.Ш., Волосатов А.А., Карпова И.А. и др. // Фундаментальные исследования. 2013. – № 2-1. – С. 221–226.

12. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, et al., Am. J. Clin. Nutr. 2015. Vol. 102 (1). pp. 215-221.

13. Plasma folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 and breast cancer risk in BRCA1- and BRCA2-mutation carriers: a prospective study. Kim SJ, Zuchniak A, Sohn KJ, et al., Am. J. Clin. Nutr. 2016. Vol. 104 (3). pp. 671-677.

14. Vitamin B-6 catabolism and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. Ulvik A, Pedersen ER, Svingen GF, et al., Am. J. Clin. Nutr., 2016., Vol.103 (6), P. 1417-1425.

15. Vitamin B-6 and colorectal cancer risk: a prospective population-based study using 3 distinct plasma markers of vitamin B-6 status Gylling B, Myte R, Schneede J, et al., Am. J. Clin. Nutr. 2017. Vol. 105 (4). pp. 897-904.

16. Андрианова М.Ю. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипер-

Tromboz, gemostaz i reologiya. 2005. No. 2. pp. 34-41. (In Russ).

5. Ralchenko, I.V. Lipid peroxidation and hemostasis. Ralchenko I.V., Rudzевич E.L., Rudzевич A.Yu., et al. Hemostasis and lipid peroxidation in some experimental and clinical situations. Tyumen 2012. pp. 138-144. (In Russ).

6. Gerald F. Combs, Jr., James P. McClung. The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Academic Press., 2016., P. 628.

7. Byshevskiy A.Sh., Tersenov O.A. Biochemistry for doctors. - Ekaterinburg: Uralskiy rabochiy, 1994. pp. 136-138. (In Russ).

8. Shapovalova E.M., Vasilev L.A., Kondakov V.V., et al. Vitamins A, E, C, B-5 and B-12, hemostasis and lipid peroxidation. Impact of the most important vitamin-antioxidant complexes on continuous intravascular coagulation and thrombin tolerance - M: Medicinskaya kniga. 2009. pp. 12-47. (In Russ).

9. Xiaole Su, MD, Lijun Liu, MD. In reply to ‘Vitamins E and C may differ in their effect on contrast-induced acute kidney injury’. Am. J. Kidney Dis., 2017., Vol. 69(5), P 705-711.

10. Vasiliev L.A. Vitamins A, E, C, B-5 and B-12, hemostasis and lipid peroxidation. Vasilev L.A., Galushko M.G., Shchepeteva O.K., et al. Impact of the most important vitamin-antioxidant complexes on continuous intravascular coagulation and thrombin tolerance. - M: Medicinskaya kniga, 2009. pp. 8-12. (In Russ).

11. Byshevskiy A.Sh. Vitamin B12 and hemostasis. Byshevskiy A.Sh., Volosatov A.A., Karpova I.A., et al. Fundamental Research. 2013. No. 2-1. pp. 221–226. (In Russ).

12. Jernerén F, Elshorbagy A.K., Oulhaj A., et al. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2015., Vol. 102 (1). pp. 215-221.

13. Kim S.J., Zuchniak A., Sohn K.J., et al. Plasma folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 and breast cancer risk in BRCA1- and BRCA2-mutation carriers: a prospective study. Am. J. Clin. Nutr. 2016. Vol. 104 (3). pp. 671–677.

14. Ulvik A., Pedersen E.R., Svingen GF, et al., Vitamin B-6 catabolism and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. Am. J. Clin. Nutr. 2016. Vol. 103 (6). pp. 1417-1425.

15. Gylling B., Myte R., Schneede J., et al. Vitamin B-6 and colorectal cancer risk: a prospective population-based study using 3 distinct plasma markers of vitamin B-6 status. Am. J. Clin. Nutr. 2017. Vol. 105 (4). pp. 897-904.

16. Андрианова М.Ю., Roytman E.V., Isaeva A.M., et al. Prevention of hyperhomocysteinemia: pathogenetic and clinical considerations. Arkhiv vnutrenney meditsiny.

гомоцистеинемии / Андрианова М.Ю., Ройтман Е.В., Исаева А.М. и др. // Архивъ внутренней медицины. 2014. – № 4 (18). – С. 32–38.

17. Круглова О.Г. Сравнительная характеристика влияния дигидрокверцетина и витамина Е на продукты перекисного окисления липидов в крови лабораторных животных при холодом воздействии / Круглова О.Г., Доровских В.А., Тиханов В.И. и др. // Бюллетень. 2011. – № 40. – С. 71–73.

18. Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats. Pan P.H., Lin S.Y., Wang Y.Y., et al., *Free Radical Biology & Medicine*. 2014. Vol. 73. pp. 106-116.

19. In vitro antioxidant properties of rutin. Yang J., Guo J., Yuan J., *LWT - Food Science and Technology*, 2008. Vol. 41. pp. 1060-1066.

20. Балакина А. С. Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена Nrf2 и активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы при их раздельном и совместном действии / Балакина А. С., Трусов Н. В., Авреньева Л. И. и др. // Вопросы питания. 2016. – № 3. – С. 18-27.

2014. No. 4(18). pp. 32-38. (In Russ).

17. Kruglova O.G., Dorovskih V.A., Tihanov V.I., et.al. Comparative characteristic of dihydroquercetin and vitamin E effect on lipid peroxidation products in the blood of laboratory animals after cold exposure. *Bulletin*. 2011. No. 40. pp. 71-73. (In Russ).

18. Pan P.H., Lin S.Y., Wang Y.Y., et al. Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats. *Free Radical Biology & Medicine*. 2014. Vol. 73. pp. 106-116.

19. Yang J., Guo J., Yuan J. In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT - Food Science and Technology*. 2008. Vol. 41. pp. 1060-1066.

20. Balakina A. S., Trusov N. V., Avreneva L. I., et.al. Effect of rutin and hesperidin on the expression of Nrf2 gene and the activity of heme oxygenase-1 and NAD(P)H-quinone oxidoreductase at their separate and combined action. *Voprosy pitaniya*. 2016. No. 3. pp. 18-27. (In Russ).

Авторы:

Самойлов Антон Викторович
Аспирант кафедры медицинской и биологической химии
acid2001@rambler.ru

Соловьев Владимир Георгиевич
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской и биологической химии
vg-solovev@mail.ru

Галимов Рустам Рамисович
Аспирант кафедры медицинской и биологической химии
grr-86@mail.ru

Калашникова Светлана Петровна
Кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской и биологической химии
kalashnikovas81@mail.ru

Никонова Любовь Геннадьевна
Кандидат фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры медицинской и биологической химии
nikonovalg-hm@mail.ru

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»
Российская Федерация, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Authors:

Anton V. Samoylov
Postgraduate Student
Department of Medical and Biological Chemistry
acid2001@rambler.ru

Vladimir G. Solovyev
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Biological Chemistry
vg_solovev@mail.ru

Rustam R. Galimov
Postgraduate Student
Department of Medical and Biological Chemistry
grr-86@mail.ru

Svetlana P. Kalashnikova
Cand. Sci. (Biological), Senior Lecturer, Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry
kalashnikovas81@mail.ru

Lubov G. Nikonova
Cand. Sci. (Pharmaceutical), Senior Lecturer, Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry
nikonovalg-hm@mail.ru

Khanty-Mansiysk State Medical Academy
Mira St. 40, Khanty-Mansiysk, Russian Federation, 628011